

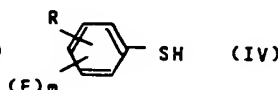
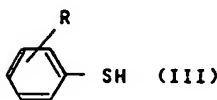
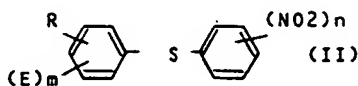
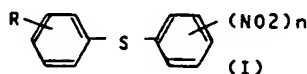
**SEIT** ★ **B05** 90-096035/13 ★ J0 2048-564-A  
Prodn. of substd. thiophenol deriva. - useful as starting material for pharmaceuticals, agrochemicals or functional materials

SEITETSU CHEM IND KK 10.08.88-JP-200978  
COS E14 (19.02.90) C07c-319/12 C07c-323/09

10.08.88 as 200978 (33TT)

Prodn. of substd. thiophenol derivatives (IV) comprises subjecting a nitrophenyl sulphide (I) to a nucleophilic reaction, reacting the resultant substd. nitrodiphenyl sulphide (II) with a thiophenol (III) in the presence of a base to give (IV) and recycling (I), which is simultaneously produced, as a carrier. In (I)-(IV) (R = H, 1-4C alkyl, nitro or halogen; n = 1 or 2; E = halogen, sulphonic acid, sulphonic acid alkali metal salt, nitro, acetyl, carboxy or benzensulphonyl; m = 1 or 2).

USE/ADVANTAGE - (IV) is useful as a starting material for pharmaceuticals, agrochemicals or functional materials. The present process gives (IV) in high yield yield with high purity through simple step. (10pp Dwg.No.0/0)  
C90-042389



**TAIH** ★ **B03** 90-096036/13 ★ J0 2048-568-A  
Low toxicity 1-(2-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone - for use as brain metabolism activator, brain function improver and brain protector

TAIHO PHARM KK 10.08.88-JP-200998  
(19.02.90) A61k-31/40 C07d-207/27

10.08.88 as 200998 (97WB)

1-(2-Propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone (I), a brain metabolism activator contg. (I), a brain protector contg. (I) and a brain function improver contg. (I), are claimed.

In an example, 125 ml valproic acid are dissolved in 400 ml dry benzene. 7.6 ml oxalic acid chloride are added to it under cooling and stirring at room temp. for 20 min. 0.1 ml DMF is added and stirred at room temp. for 13 hrs. and then the solvent is removed in vacuo. The residue is vacuum distd. and extraction of b.pt. 60 to 61 deg.C/11 torr. is collected to give 109.6 g alpropyl chloride (II). 8.5 g pyrrolidin-2-one and 16.3 g (II) are dissolved in 140 ml methylene chloride (III) and ice cooled. 16.8 ml triethylamine/20 ml (III) are added to it and stirred at room temp. for 30 min. and refluxed on an oil bath at 60 deg.C for 3 hrs. and then cooled. 20 ml water is added and stirred and 0.5 l ethyl acetate is added and the aq. layer is washed with water, 1 N HCl, water, 5% Na2CO3 and water successively and dried with anhydrous MgSO4. The solvent is distd. off in vacuo and the residue is vacuum distilled to collect the fraction of b.pt. 111 to 113 deg.C/11 torr. to give 17.3 g (I). (I) shows a remarkable increase of GABA in mouse brain at a dose of 2.4 mmol/kg giving a peak at 30 min. after the dose. (7pp Dwg.No.0/0)  
C90-042390

**ADIR** ★ **B03** 90-09385/02 = J0 2048-567-A  
Di:atrontium salt of pyrrolyl tetra:carboxylic acid - has good bio:dispersibility useful in treating osteoporosis, ageing, and hepatic disorder

ADIR & CIP 29.06.88-FR-008729  
(19.02.90) EP-349432-A A61k-31/40 C07d-227/34  
29.06.89 as 162247 (4pp)

**JOTA** ★ **B03** 90-031021/05 = J0 2048-569-A  
New 1-(2-fluorophenyl)(4-fluorophenyl) phenyl methyl-1H-imidazole - useful as antifungal agent, prepd. from tri:phenyl-chloromethane cpd. and imidazole

JOTA VLIACHI ESPANA (URIA-) 29.07.88-EP-112239  
C02 (19.02.90) EP-352352-A A61k-31/41 C07d-233/62  
29.07.88 as 268344 (12pp)

**OREA** ★ **B03** 89-062370/09 = J0 2048-570-A  
Minodoxil prodn. - via new 2,4-di:amino-pyrimidine deriva.  
L'OREAL SA 31.07.87-LU-086360  
D21 E13 (19.02.90) EP-304648-A C07d-239/50  
29.07.88 as 188536 (9pp)

**MERI** ★ **B03** 89-339449/48 = J0 2048-571  
New 6-des:methyl-6-exo-methylene deriva. of lovastatin specifically 1-pyranyl:ethyl-6-phenyl:thio - or phenyl sele:methyl-8-acyl:oxy-naphthalene

MERCK & CO INC 30.06.88-US-213870  
(19.02.90) US4868186-A C07d-309/30  
29.06.89 as 165525 (9pp)

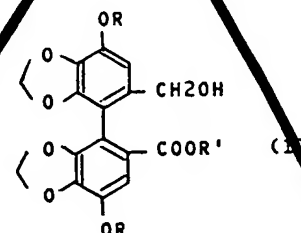
**TAIS** ★ **B02** 90-096038/13 ★ J0 2048-572  
Bis(methylenedioxy) bi:phenyl cpds. - useful for chronic hepatic or liver cirrhosis treatment

TAISHO PHARMACEUT KK 04.08.88-JP-195280  
(19.02.90) A61k-31/38 C07d-317/68 C07d-493/16  
04.08.88 as 195280 (33TS)

Bis(methylenedioxy) bi:phenyl cpds. of formula (I) are new, where R = 1-6C alkyl or phenyl, and R' = H or 1-6C alkyl.

Prodn. of (I) comprises reaction of a lactone of formula (V) with an alcohol of formula R'OH (VI), followed by optional hydrolysis where R'' = R' other than H.

USE - (I) are useful for treatment of hepatic diseases e.g. chrc hepatitis or liver cirrhosis. (I) may be administered orally parenterally in the form of tablets, pills, granules, injections ointments at a daily dose of 0.5-5 mg/kg. (7pp Dwg.No.0/0)  
C90-042392



**BEEC** ★ **B03** 90-031472/05 = J0 2048-573  
New 2-heterocyclyl-1-normone deriva. - useful as antibacte agents, prepd. e.g. by cyclising new N-acyl:methyl-mon:amide

BEECHAM GROUP PLC 30.06.88-GB-015626  
(19.02.90) EP-352909-A A61k-31/42 C07d-407/06 C07d-413/24  
29.06.89 as 168229 (40pp)

**EPRO** ★ **B02** 90-008726/02 = J0 2048-574  
New and known 6R-tetra:hydro-folic acid deriva. - prepd. in racemic 5,10-methine-tetra:hydro folic acid via fracti crystallisation

EPRO AG 29.06.88-DE-821875  
(19.02.90) EP-348641-A C07d-475 C07d-487/16  
29.06.89 as 165287 (9pp)

**FERO** ★ **B02** 90-008905/02 = J0 2048-575  
New di:hydroxy-fused heterocyclyl quinoline deriva. - useful glutamate receptor antagonists for treating e.g. epilepsy, psych and dementia

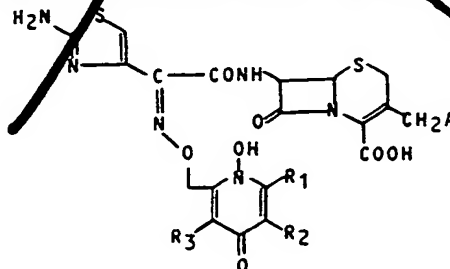
FERROSAN A/S 29.06.88-DK-003567  
(19.02.90) EP-348872-A A61k-31/38 C07d-487/04  
29.06.89 as 164091 (17pp)

**MELJ** ★ **B02** 90-046285/07 = J0 2048-576  
New cephalosporin cpds. having antibacterial activity - react against Pseudomonas aeruginosa and beta lactamase-producing bacteria

MELJI SEIKA KAISHA 10.08.88-JP-200652  
(19.02.90) EP-354576-A A61k-31/54 C07d-501/22  
10.08.88 as 200652 (33MM)

Cephalosporin cpds. (I) and their pharmaceutically acceptable salts or esters are new: (where R1 = opt. substd. lower alkyl; R2 and each = H or OH; A = H or a nucleophile residue).

USE - (I) have antibacterial activity against Gram-positive Gram-negative bacteria, partic. against Pseudomonas microorganisms producing beta-lactamase. (I) can be administered in the form of injections, capsules, tablets, powders or suppositories at daily doses of 250-3000mg for adults. (13pp)



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-48564

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成2年(1990)2月19日  
C 07 C 323/09 8217-4H  
319/12 8217-4H  
323/22 8217-4H  
323/62 8217-4H  
323/65 8217-4H  
323/66 8217-4H  
// C 07 C 319/20 8217-4H  
審査請求 未請求 請求項の数 12 (全10頁)

⑮ 発明の名称 核置換チオフェノール誘導体の製造方法

⑯ 特 願 昭63-200978

⑰ 出 願 昭63(1988)8月10日

⑱ 発 明 者 五 田 博 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 製鉄化学工業株式  
会社研究所内

⑲ 発 明 者 加 藤 邦 興 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 製鉄化学工業株式  
会社内

⑳ 出 願 人 製鉄化学工業株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

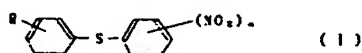
明 和 密

1. 発明の名称

核置換チオフェノール誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

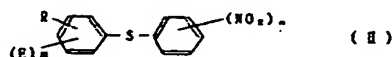
(1) 一般式 (I)



(ここにRは水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、  
ニトロ基またはハロゲン原子を、nは1または2  
の整数を示す。)

で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を求  
電子置換反応させて

一般式 (II)



(ここにEはハロゲン原子、スルホン酸もしくは

そのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カ  
ルボキシル基、またはベンゼンスルホニル基を、  
mはnに依存せず1または2の整数を示す。また  
Rは前記と同じである。)

で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド  
類となしこれを塩基の存在下

一般式 (III)



(ここにRは前記と同じである。)

で表わされるチオフェノール類と反応させ

一般式 (IV)



(ここにE, m, Rは前記と同じである。)

で表わされる核置換チオフェノール誘導体を製造  
し、同時に生成する一般式 (I) で表わされるニ  
トロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして

リサイクルすることとを特徴とする核置換チオフェノール誘導体の製造方法。

(2) 一般式 (I) で表わされる化合物が2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドである請求項(1)記載の方法。

(3) 一般式 (I) で表わされる化合物が2-ニトロフェニルフェニルスルフィドまたは4-ニトロフェニルフェニルスルフィドである請求項(1)記載の方法。

(4) 求電子置換反応が塩素を用いるクロル化反応である請求項(1)記載の方法。

(5) 求電子置換反応が臭素を用いるブロム化反応である請求項(1)記載の方法。

(6) 求電子置換反応がクロル硫酸または無水硫酸を用いるスルホン化反応である請求項(1)記載の方法。

(7) 求電子置換反応がニトロ化反応である請求項(1)記載の方法。

(8) 求電子置換反応がアセチル化反応である請求項(1)記載の方法。

(9) 求電子置換反応がベンゼンスルホン化反応である請求項(1)記載の方法。

(10) 塩基が水酸化ナトリウムである請求項(1)記載の方法。

(11) 一般式 (II) で表わされる化合物がチオフェノールである請求項(1)記載の方法。

(12) ハロゲン化炭化水素と水よりなる2相系溶液中で反応を行う請求項(1)記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は一般式 (IV)



(IV)

(ここにEはハロゲン原子、スルホン酸もしくはそのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カルボキシ基、またはベンゼンスルホン基を、Rは水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基またはハロゲン原子を、mは1または2の整数を示す。)

で表わされる核置換チオフェノール誘導体の新規な製造方法に関するものである。これらの化合物は医薬、農薬、機能性材料などの原料として広範囲用途のある非常に有用な化合物である。

(従来の技術)

従来これら核置換チオフェノール誘導体の製造方法は化合物ごとに数多く知られている。

①クロルチオフェノール、例えば4-クロルチオフェノールについてはチオフェノールを塩素化して4-クロルスルフェニルクロリドを製造し、続いてこれを還元する方法(USP. No. 3331205, USP. No. 3474139)、フェニルメルカプト酢酸を塩素化して4-クロルフェニルメルカプト酢酸を製造し、これを酸化、続いて還元する方法(USP. No. 3296308)、4-クロルベンゼンスルホンクロリドを亜鉛、リン等で

還元する方法(USP. No. 3326981、ケミカルベリヒテ 99, 376 (1966))、1,4-ジクロルベンゼンと硫化水素とを580℃の高温下で反応させる方法(Zh. Org. Khim.

11(5) 1132 (1975))、4,4'-ジクロロジフェニルスルフィドと硫化水素とを気相で反応させる方法(特開昭55-17362)等が知られている。しかしながらどの方法も高純度の製品が得られない、工程が長い、廃水処理が困難である、収率、転化率が低いなどの欠点を有しており、コスト的にみても工業的に満足すべき方法とは言い難い。

②4-メルカプトベンゼンスルホン酸については4-アミノベンゼンスルホン酸をジアゾ化し、硫化ナトリウムと反応させ、さらに亜鉛で還元する方法(Zh. Obshch. Khim. 34(5) 2066 (1964))、ジフェニルジスルフィドをスルホン化した後、亜鉛で還元する方法等が知られている。(Soll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26 967~968 (1950))しかし、いずれの方法も最終的に還元工程を要し、従って廃水処理が困難であるから、コスト的にみても工業的に満足できる方法とは言い難い。

③4-ニトロチオフェノール、2-ニトロチオフ

フェノールについては、4-クロロニトロベンゼン、2-クロロニトロベンゼンに水酸化ナトリウムあるいは硫化ナトリウムを作用させる方法 (J.A.C.S. 46, 1308 (1924), 68, 498 (1946)) が知られているが、反応容値が大となり、従って装置上からみても、また収率面からみても工業的に満足すべき方法とは言えない。

④ 4-アセチルチオフェノールについては、チオフェノールをクロル酢酸と反応して得られるフェニルチオ酢酸をアセチル化した後、酸化分解して得る方法 (J. O. C. 28, (11) 3077~82 (1963)) が知られているが、複雑な工程を経る必要があり、また極めて低収率であるため工業的に満足すべき方法ではない。

⑤ その他の4-ベンジルチオフェノールなどについては未だ有用な方法は知られていない。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、これら核置換チオフェノールの工業的に有利な製造方法を見出すべく鋭意研究し、工業原料として容易に入手し得るチオフェノール

類に着目した。

しかしながらチオフェノール類にはチオール基が存在するため直接ハロゲン化、スルホン化、ニトロ化、アセチル化等の求電子置換反応をしようとしてもチオール基と反応してしまうので直接目的とする核置換チオフェノール誘導体を得ることは出来ない。このため、チオール基を例えばクロル酢酸等により保護して求電子置換反応を行った後、保護基を脱離する方法もあるが、コスト面を考えた場合、工業的に有用な方法とは言えない。

そこで本発明者らは、チオフェノール類を原料とする核置換チオフェノール誘導体の工業的製造方法について鋭意検討を重ねた結果一般式 (1)



(ここに R は前記と同じであり、n は 1 または 2 の整数を示す。)

で表わされるニトロフェニルスルフィド類を出発原料として用いこれに求電子置換反応させて、

一般式 (II)



(ここに E, R, n, m は前記と同じである。)  
で表わされる核置換ニトロフェニルスルフィド類となし、これに一般式 (III)



(ここに R は前記と同じである。)

で表わされるチオフェノール類と反応させれば塩基の存在下で容易に (II) の求電子置換アルキル

フェニルチオ基 (  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R})_2-\text{S}-$  ) と (III) の

アルキルフェニルチオ基 (  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R})_2-\text{S}-$  ) との

間に交換反応が起こり、前記一般式 (IV) で表わされる核置換チオフェノール誘導体を高収率で得ることができること、また、

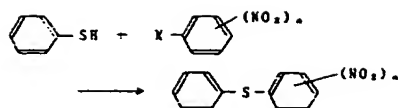
同時に (II) のニトロフェニル基



チオ基が結合して (I) のニトロフェニルスルフィド類を生成するので、これを出発原料に循環使用できることを見出し、本発明に到達した。

上述の如く、本発明は電子吸引性の強いニトロ基の作用を利用し、一般式 (II) におけるニトロフェニル基とイオン原子の間の結合力を弱め、求電子置換アルキルフェニルチオ基とアルキルフェニルチオ基の交換反応を行い、従来直接反応では得ることが困難であった核置換チオフェノール誘導体を簡単な工程によって巧みに得ることができたものである。

なお一般式 (I) で表わされる出発原料のニトロフェニルスルフィド類は、チオフェノールとハロニトロベンゼンを水酸化ナトリウムの如き塩基の存在下、下記反応式に従って反応させることにより容易に定量的に製造することができる。



(ここにXはハロゲン原子を示し、nは前記と同じである。)

アルキル基などで置換された



を得るには、アルキル基など前記Rの種類により、従来公知の方法でアルキル基などを導入したチオフェノール類を用いるか、あるいは本発明の方法を利用して製造した核置換チオフェノールを原料として用いることにより製造することが出来る。(問題点を解決するための手段)

本発明の目的は核置換チオフェノール誘導体の新規な製造方法を提供することにある、その要旨は

一般式(III)



(ここにRは前記と同じである。)

で表わされるチオフェノール類と反応させ一般式(IV)



(ここにE、m、Rは前記と同じである。)

で表わされる核置換チオフェノール誘導体を製造し、同時に生成する一般式(I)で表わされるニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとしてリサイクルすることを特徴とする核置換チオフェノール誘導体の製造方法である。

即ち一般式(II)で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類は一般式(I)で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を求電子反応試剤E(Eは前記と同じものを示す。)を用いて求

一般式(I)



(ここにRは水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基またはハロゲン原子を、nは1または2の整数を示す。)

で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を求電子置換反応させて、

一般式(II)



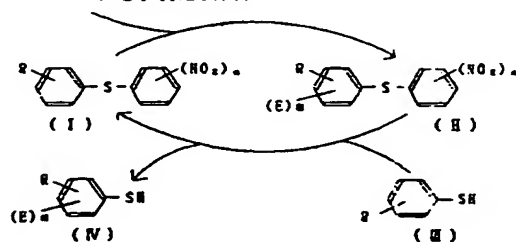
(ここにEはハロゲン原子、スルホン酸もしくはそのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カルボキシ基、またはベンゼンスルホニル基を、mはnに依存せず1または2の整数を示す。またRは前記と同じである。)

で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類となしこれを塩基の存在下

電子置換反応させることにより製造することが出来る。これに一般式(III)で表わされるチオフェノール類を反応させ、一般式(IV)で表わされる核置換チオフェノール誘導体と一般式(I)で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を同時に製造し、(IV)を取得して(I)をキャリアーとしてリサイクルする。

下記反応式に示すリサイクル反応により実質上チオフェノール類と求電子試剤により一部を除きほとんど定量的な高収率で各種の核置換チオフェノール誘導体を製造できることが本反応の大きな特徴であり、これまでに見られなかった画期的な発明である。

E<sup>+</sup>(求電子反応試剤)



本発明者らの見出した所によると、一般式(1)で示されるジフェニルスルフィド類のように一方のベンゼン環にニトロ基を1~2個置換したジフェニルスルフィドは、ハロゲン、スルホン酸、ニトロ基、アセチル基、カルボキシ基、ベンゼンスルホニル基などの求電子試剤と反応して、相当する核置換ニトロジフェニルスルフィド類となる。これに一般式(II)で表わされるチオフェノール類を反応させると、前述した作用機構によって交換反応が起こり、一部の場をを除き、高収率で核置換チオフェノール誘導体を得ることができる。

また、交換反応と同時に生成したニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして循環使用することができるので、新たに求電子反応試剤とチオフェノール類を加えて行けば、結果的にこれらが直接反応した形の核置換チオフェノール誘導体を工業的に有利に製造することができる。

以下本発明の実施態様について説明する。

一般式(1)の化合物としては2,4-ジニトロフ

ェニルスルフィド、4-ニトロフェニルスルフィド、2-ニトロフェニルスルフィド、2,6-ジニトロフェニルスルフィドなどが挙げられるが、中でも2,4-ジニトロフェニルスルフィドを用いると好結果が得られる。

本発明の目的物である一般式(IV)の化合物としては4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノール、4-ブロモチオフェノール、2-ブロモチオフェノール、4-フルオロチオフェノール、2-フルオロチオフェノール、2,4-ジクロロチオフェノール、2,4-ジブロモチオフェノール、4-メルカプトベンゼンスルホン酸もしくはそのナトリウム塩又はカリウム塩、4-ニトロチオフェノール、2-ニトロチオフェノール、4-アセチルチオフェノール、4-メルカプトフェニルスルホンなどの他、一般式(III)において予め、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子などで置換されたチオフェノール類を用いばさらに多くの化合物を得ることができる。かかるチオフェノール類の例としては、3-

メチルチオフェノール、4-メチルチオフェノール、4-エチルチオフェノール、4-プロピルチオフェノール、4-ブチルチオフェノール、2,5-ジメチルチオフェノール、2,3-ジメチルチオフェノール、2-ニトロチオフェノール、4-ニトロチオフェノール、3-クロロチオフェノール、5-クロロチオフェノール、などを挙げることができる。これらのチオフェノール類を得るためには従来公知の方法を用いることもでき、また本発明の方法を利用してチオフェノールから製造することもできる。これらのチオフェノール類に本発明の方法を適用すれば例えば、3,4-ジクロロチオフェノール、2,4,5-トリクロロチオフェノール、2,5-ジクロロチオフェノール、2,4,6-トリクロロチオフェノール、3-メチル4-ニトロチオフェノール、など各種の化合物を製造することができる。

従って目的とする化合物(IV)に対応して求電子反応試剤を選択することにより一般式(II)の化合物としては、4-クロロフェニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、2-クロロフェ

ニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、2,4-ジクロロフェニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-クロロフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、2-クロロフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、4-ブロモフェニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、2,4-ジブロモフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、2,4-ジニトロフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、4-(2',4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム、4-(2',4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸カリウム、4-(2',4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸、4-(4'-ニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸、4-アセチルフェニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-カルボキシフェニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-ベンゼンスルホニル2',4'-ジニトロフェニルスルフィド等多くの化合物を挙げることができる。要は、求電子反応試剤とチオフェノール類を適宜選択する

ことにより、それらが直接反応した形の化合物を得ることができるのである。

一般式(Ⅰ)のニトロジフェニルスルフィド類に求電子置換反応させることにより一般式(Ⅱ)の核置換ニトロジフェニルスルフィド類を得る反応は一部の求電子置換反応を除いて極めて高い収率で進行する。

求電子置換反応としては、クロル化、ブロム化等のハロゲン化反応、ニトロ化反応、スルホン化反応、アセチル化反応、ベンゼンスルホン化反応等が挙げられる。

実際に用いる反応試剤としては、ハロゲン化反応の場合は、塩素ガス、臭素等を、ニトロ化反応の場合は、発煙硝酸、硝酸と硫酸の混酸等を、スルホン化反応の場合は、クロル硫酸、無水硫酸、硫酸等を、アセチル化反応の場合は、無水酢酸、塩化アセチル等を、ベンゼンスルホン化反応の場合は、ベンゼンスルホンクロライド等を使用することができ、反応条件としては特殊なものではなく、いずれも通常用いられる条件で行うことがで

きる。反応温度は20℃～100℃好ましくは30℃～70℃の範囲で行われる。この際の反応溶媒としては夫々の求電子置換反応に適当な溶媒を用いることができ特に限定されるものではないが、リサイクル反応を考慮して、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、塩化メチレン、2塩化エチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類または水およびそれらの混合物を使用することができるが、特に水とハロゲン化炭化水素類との2相系溶媒を用いて有利にリサイクル反応させることができる。

次に一般式(Ⅱ)の核置換ニトロジフェニルスルフィド類と一般式(Ⅲ)のチオフェノール類を塩基の存在下に反応させ、一般式(Ⅳ)の核置換チオフェノール誘導体と一般式(Ⅰ)のニトロジフェニルスルフィド類を得る反応は極めて高い収率で進行する。塩基としては水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート等を使用することができ、通常水酸化ナトリウムを使用するのが経済的にも有利である。

反応温度は通常20℃～100℃好ましくは30℃～70℃の範囲で行なわれる。反応温度が高過ぎると副反応が起こり、低過ぎると反応速度が遅くなり過ぎるので操作上好ましくない。反応溶媒としては前記一般式(Ⅰ)から(Ⅲ)の場合と同様、低級アルコール類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類ならびに、水およびそれらの混合物を使用することができるが、リサイクル反応を考慮すると、水と非水系溶媒、特にハロゲン化炭化水素類との2相系溶媒中で反応させると好結果が得られる。

#### (実施例)

以下実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

#### 実施例-1

#### 4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

攪拌機、温度計、塩素ガス導入管、および冷却管を備えた144つ口フラスコにキャリアーとして2,4-ジニトロフェニルスルフィド55.2g(0.2モル)、と2塩化エチレン400gを仕込み溶解した。これに極少量の塩化アルミニウムを添加し、35～40℃の範囲で2時間におたり求電子試剤の塩素ガス14.5gを吹き込み、さらに30分間同温度で攪拌し求電子置換反応させた。

次に水200gを加え、さらに20%水酸化ナトリウム溶液により水層を中和した。分析の結果この溶液の中には4-クロロフェニル-2,4-ジニトロフェニルスルフィドと2-クロロフェニル-2,4-ジニトロフェニルスルフィドが79:21

特開平2-48564 (7)

の割合で存在していた。

(液体クロマトグラフィー(以下LCと略す)により確認した。)

この溶液にチオフェノール22.0g(0.2モル)、水酸化ナトリウム8.0g(0.2モル)、水100gの溶液を加え、さらに40℃にて2時間攪拌して交換反応を完了させた。その後、水層は50%硫酸にてpH=1とし2塩化エチレンで生成物を抽出し濃縮することにより装置換された4-クロロチオフェノールと2-クロロチオフェノールの混合物(79:21)27.8gを得た。2,4-ジニトロフェニルスルフィドに対する全収率は96.2%であった。この両者は常法により分離することができ、4-クロロチオフェノール(融点53~54℃)と2-クロロチオフェノール(沸点79~80℃/10mmHg)を得た。

また二塩化エチレン層には、2,4-ジニトロフェニルスルフィド53.3gを含有していた。回収率は96.6%であった。この2,4-ジニトロフェニルスルフィドはキャリアーとして循環使用する

ることができるものであった。

実施例-2~3

4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

エノールの合成

キャリアーの2,4-ジニトロフェニルスルフィドとして、実施例-2は、実施例-1で得られた2,4-ジニトロフェニルスルフィドの二塩化エチレン溶液を、さらに実施例-3は、実施例-2で得られた2,4-ジニトロフェニルスルフィドの二塩化エチレン溶液を循環使用した以外は実施例-1と同様の操作を行い第1表に示す結果を得た。

第 1 表

実施例	4-クロロチオフェノール、全収率 2-クロロチオフェノール (%)	2,4-ジニトロフェニルスルフィド、回収率 75.4%以上 (%)
	(%)	(%)
2	96.5 (79:21)	96.2
3	96.3 (79:21)	96.8

実施例-4

4-プロモチオフェノール、2-プロモチオフェノールの合成

求電子試剤の塩素ガスを臭素に変えた以外は実施例-1と同様の操作を行い、臭素で装置換された4-プロモチオフェノールと2-プロモチオフェノールの混合物(86:14)を得た。2,4-ジニトロフェニルスルフィドに対する全収率は97.1%であった。この両者を常法により分離し、4-プロモチオフェノール(融点74~75℃)と2-プロモチオフェノール(沸点90~92℃/5.5mmHg)を得た。また二塩化エチレン層から回収率96.5%で2,4-ジニトロフェニルスルフィドを回収した。これはキャリアーとして循環使用できるものであった。

実施例-5

4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウムの合成

攪拌機、温度計、および冷却管を備えた500mlのフラスコにキャリアーとして2,4-ジニ

トロフェニルフェニルスルフィド27.6g(0.1モル)とクロロホルム200gを仕込み溶解した。これに求電子試剤のクロルスルホン酸12.2g(0.105モル)を40℃にて滴下し、さらに50℃にて3時間攪拌した。この時点で求電子置換反応された4-(2,4-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸が生成していた。(LCにより確認した。)この反応液に水100gを加え、さらに20%水酸化ナトリウム水溶液にて反応液を中和した。

その後、チオフェノール11.0g(0.1モル)、水酸化ナトリウム4.0g(0.1モル)、水50gの溶液を加え、50℃にて3時間攪拌して交換反応を完了させた。反応終了後、水層を濃縮乾固し、メタノール可溶分を抽出することにより装置換された4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウム(融点300℃以上)20.7gを得た。2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は97.6%であった。また、クロロホルム層は2,4-ジニトロフェニルスルフィド26.6gを含



有していた。回収率は96.4%であった。この2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドはキャリアーとして循環使用できるものであった。

#### 実施例-6~7

#### 4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウムの合成

キャリアーの2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドとして、実施例-6は実施例-5で得られた2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドのクロロホルム溶液を、さらに実施例-7は実施例-6で得られた2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドのクロロホルム溶液を使用した以外は実施例-5と同様の操作を行い、第2表に示す結果を得た。

第 2 表

実施例	4-メルカプトベンゼン スルホン酸ナトリウム の収率 (%)	2,4-ジニトロフェニル フェニルスルフィド の回収率 (%)
6	96.1	97.4
7	97.3	97.1

フェニルフェニルスルフィドに対する収率は96.1%であった。

また、二塩化エチレンは2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィド26.3gを含有しており、回収率は95.3%であった。これもキャリアーとして循環使用できるものであった。

#### 実施例-9

##### 2,4-ジクロロチオフェノールの合成

求電子試剤として塩素ガス29.0g(実施例-1では塩素ガス14.5g)を吹き込んだ以外は実施例-1と同様の操作を行い求電子置換反応させ、チオフェノールの塩置換された2,4-ジクロロチオフェノール(沸点115℃/8mmHg)を得た。2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は94.9%であった。また、2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドの回収率は95.1%であった。

#### 実施例-10

##### 4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

#### 実施例-8

##### 4-ニトロチオフェノールの合成

攪拌機、温度計および冷却管を備えた500mlの4つ口フラスコに、キャリアーとして2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィド27.6g(0.1モル)と二塩化エチレン200gを仕込み溶解した。これに98%硫酸50gを添加しさらに求電子試剤の94%発煙硝酸7.0g(1.04モル)を5℃にて滴下し、10℃にて3時間攪拌した。次に水200gを加え10%水酸化ナトリウム溶液により水層を中和した。この溶液の中には求電子置換反応された2,4-ジニトロフェニル4-ニトロフェニルスルフィドが存在していた。(LCにより確認した。)この溶液にチオフェノール11.0g(0.1モル)、水酸化ナトリウム4.0g(0.1モル)、水100gの溶液を加えさらに50℃にて3時間攪拌して交換反応を完結させた。その後水層は50%硫酸にてpH=1とし、析出した結晶を回収し塩置換された4-ニトロチオフェノール14.9gを得た。(融点77℃)2,4-ジニトロ

フェニルフェニルスルフィドの代わりに、同モル数の4-ニトロフェニルフェニルスルフィドを用いた以外は実施例-1と同様の操作を行い、塩置換された4-クロロチオフェノールと2-クロロチオフェノールの混合物(86:14)を得た。4-ニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は、26.3%であり4-ニトロフェニルスルフィドの回収率は25.1%であった。

#### 実施例-11~18

##### 各種塩置換チオフェノール誘導体の合成

キャリアー(1)として第3表に示すニトロジフェニルスルフィド類を用い、原料(E)及び原料(F)として第3表に示す求電子試剤、及びチオフェノール類を用い実施例-1と同様の操作を行い、第3表に示す結果を得た。

第 3 表

実施例	キャリアー (I)	還元試料	生成物 (II)	原料 (III)
1 1		$\text{Cl}_2$		
1 2		$\text{HNO}_3$		
1 3		$\text{Cl}_2$		
1 4		$\text{Br}_2$		
1 5		$\text{HNO}_3$		

実施例	生成物 (IV)	生成物 (I) キャリヤー
1 1	 Y=91.2%	 Y=90.8%
1 2	 (mp 122°C) Y=90.1%	 Y=90.1%
1 3	 (b.p. 98°C/Benzol) Y=95.3%	 Y=94.1%
1 4	 (b.p. 103~104°C/Semile) Y=94.8%	 Y=94.0%
1 5	 Y=95.1%	 Y=92.5%

実施例	キャリアー (I)	還元試料	生成物 (II)	原料 (III)
1 6		$\text{Cl}_2/\text{O}_2$		
1 7		$\text{SO}_2/\text{Cl}_2$		
1 8		$\text{Cl}_2/\text{SO}_2$		

実施例	生成物 (IV)	生成物 (I) キャリヤー
1 6	 (b.p. 135~136°C/7mmHg) Y=9.4%	 Y=8.2%
1 7	 Y=5.3%	 Y=5.1%
1 8	 (mp 251~253°C) Y=30.2%	 Y=31.1%

(発明の効果)

本発明の方法によれば、ニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして使用し、これに求電子反応試剤とチオフェノール類を反応させることにより、簡単な操作で、これまで直接反応できなかったチオフェノール類と求電子反応試剤からなる各種の換置換チオフェノール誘導体を、高純度、高収率で得ることができる。しかも前記キャリアーは循環使用できるので、廃液処理などの厄介な問題もなく、これら換置換チオフェノール誘導体を工業的に有利に製造することができる。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 増田 裕治

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**